

· 实验研究 ·

基于代谢组学探讨不同煎煮法炙甘草汤对异丙肾上腺素诱导心肌纤维化小鼠的影响[※]阙雪云¹ 贾 铝² 黄腾蛟¹ 郑 东¹ 吴文理^{1▲}

摘要 目的:探讨不同煎煮法制备的炙甘草汤对心肌纤维化的防治作用及其作用机制。**方法:**将32只小鼠随机分为4组:空白组、模型组、乙醇煎煮组和水煎煮组。采用皮下注射盐酸异丙肾上腺素的方法建立心肌纤维化小鼠模型,随后分别使用不同煎煮法制备的炙甘草汤对治疗组小鼠进行为期14 d的灌胃处理。治疗结束后,检测小鼠生物化学指标及心脏组织代谢组学数据。**结果:**乙醇煎煮组及水煎煮组两种煎煮法制备的炙甘草汤均能改善炎症细胞浸润、心肌纤维增厚及心肌结构紊乱,并降低ISO注射后升高的心脏体质量指数($P<0.05$),同时显著下调心肌胶原合成指标PⅢNP水平,但未能明显改善心功能指标EF、FS和cTnI水平。代谢组学分析共筛选出18种差异代谢物,并识别出11条相关代谢通路。**结论:**不同煎煮法制备的炙甘草汤虽在指标性成分含量上存在显著差异,但二者均能抑制ISO诱导的心肌纤维化过程中的胶原沉积,影响心肌代谢产物,且两种煎煮方法在疗效上差异不显著,这可能与指标成分的起效阈值有关。

关键词 炙甘草汤;心肌纤维化;代谢组学;煎煮方法

心肌纤维化(Myocardial Fibrosis, MF)是心血管疾病的常见病理改变,常导致心脏功能受损及不良预后。目前,现代医学多采用他汀类药物、钙通道阻滞剂等治疗MF,但存在治疗靶点单一、服药周期长等局限,因此越来越多患者转向中医药治疗。炙甘草汤出自《伤寒论》,为经典方剂,具有益气复脉、滋阴通阳的功效,常用于心血管疾病的治疗^[1]。由于该方成方年代久远(东汉时期),其传统煎煮方法与现代临床实践存在较大差异。为探究不同煎煮法对炙甘草汤疗效的影响并寻求较优方案,笔者前期已采用现代技术分析乙醇煎煮与水煎煮两种方法下炙甘草汤的指标成分含量差异^[2],现进一步通过动物实验评价其在拮抗MF病变中的效果,并利用代谢组学技术初步探讨其作用机制,旨在为临床合理应用提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 中药制备 根据课题组前期建立的实验方法,分别测定炙甘草汤中君药甘草及贵细药人参的指标性成分甘草酸铵、人参皂苷Rg₁含量^[2]。选择甘草酸铵、人参皂苷Rg₁含量最高与最低的两种煎煮法,用于后续动物药理学实验。具体方法为:当煎煮时间为1 h、溶剂为4.6%乙醇溶液、煎煮2次、溶剂用量为10倍时,甘草酸铵和人参皂苷Rg₁含量最高,以此方法制备的汤剂用于MF模型小鼠的干预(ED组);而当煎煮时间为1 h、溶剂为水、煎煮1次、溶剂用量为5倍时,上述成分含量最低,以此作为WD组的煎煮方法。

1.2 动物药理学实验

1.2.1 实验动物 选用32只雄性昆明小鼠(体质量27~34 g,由浙江维通利华实验动物科技有限公司提供),饲养于厦门大学实验动物中心的SPF级环境中,环境条件设置为12 h/12 h光暗循环、相对湿度60%~70%、室温22~26℃;将小鼠随机分为4组,每组8只:空白组(NC)、模型组(ISO)、乙醇煎煮组(ED)和水煎煮组(WD)。本研究方案经厦门大学实验动物伦理委员会审批通过(批准号:XMULAC20230021)。所有动物实验操作均遵循《关于善待实验动物的指导性意

※基金项目 全国中药特色技术传承人才培养项目(No. 国中医药人教函〔2023〕96号);厦门市科技局医疗卫生指导性项目(No. 3502Z2020 9128)

▲通信作者 吴文理,女,副主任药师。研究方向:中药制剂质量控制。E-mail: 353917680@qq.com

• 作者单位 1. 北京中医药大学东直门医院厦门医院(福建 厦门 361009); 2. 湖南中医药大学(湖南 长沙 410208)

见》的相关要求。

1.2.2 模型制备 参照 Xu-Qin Du 的造模方法^[3],以 25 mg·kg⁻¹的剂量皮下注射盐酸异丙肾上腺素(Iso-prenaline, ISO)制备 MF 小鼠模型,以病理组织出现明显纤维紊乱为成功标准。ISO 组、ED 组和 WD 组小鼠从实验第 1 d 起,每日 1 次于颈背部皮下注射 ISO(根据小鼠的体质量进行计算,注射液的体积为 0.1 mL·10 g⁻¹),连续注射 5 d;NC 组小鼠则在相同时间内皮下注射等体积的生理盐水。

1.2.3 干预方式 自皮下注射 ISO 当天起,ED 组和 WD 组小鼠分别灌胃给予相应煎煮方法制备的炙甘草汤,给药剂量为每次 37.5 mg·kg⁻¹,每日 1 次,连续干预 14 d。NC 组和 ISO 组小鼠则不进行额外的灌胃处理。

1.2.4 样本收集 分别于实验第 1、3、5、7、9、11、13 d 测量小鼠体重。超声心动图检测后次日,进行眼眶取血,随后采用脱颈法处死并取出心脏组织。每组取 6 只小鼠的心脏组织用于病理检查,其余样本用于代谢组学分析。

1.2.5 检测项目与方法

1.2.5.1 心脏体质量比值和组织病理学检测 处死小鼠后,立即取出心脏并称量,计算心脏体质量指数(CWI=心脏湿量/体重×100%)。用 0.9% 氯化钠溶液冲洗残留血液后,取心尖部组织固定于 4% 多聚甲醛溶液中 48 h,随后经梯度乙醇脱水、石蜡包埋、切片(厚度为 5 μm),并进行苏木精-伊红(H&E)染色。

1.2.5.2 超声心动图检测 实验第 14 d 灌胃结束后,对小鼠腹部进行脱毛处理(每组 n=6)。实验第 15 d,采用吸入 3.5% 异氟烷诱导麻醉,并维持 1.5% 浓度,使用 Visual Sonics Vevo 2100 超声仪(探头型号 MS 550D)观察心脏短轴切面,分析短轴缩短率(FS)和射血分数(EF)。

1.2.5.3 血清心肌肌钙蛋白 I(cTnI)和 III 型前胶原氨基端肽(P III NP)含量测定 血液标本在室温下凝固 2 h 后,以 3500 r/min 离心 15 min,分离血清。采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法进行检测,其中 cTnI 使用优尔生物科技有限公司的 SEA478Mu 试剂盒,P III NP 使用华美生物工程股份有限公司的 CSB-E13334m 试剂盒。所有检测步骤均严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.5.4 心肌代谢组学检测 取 45~50 mg 心肌组织样品进行匀浆处理,加入 300 μL 氯仿提取代谢物,离

心去除杂质后氮吹浓缩保存。复溶时加入 550 μL 重水与 40 μL 内标物(参考文献[4]),离心后取 550 μL 上清液转移至核磁管,使用 Bruker AV600 核磁共振波谱仪检测样品氢谱图。通过正交偏最小二乘判别分析(OPLS-DA)模型(以 $P<0.05$, 变量投影重要性 VIP>1 为标准)筛选差异代谢物,结合热图分析和统计学方法确定显著变化的代谢物,并基于 KEGG 数据库进行通路映射。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析,使用 Prism 8.0 软件绘图。计量资料若符合正态分布,采用比较平均值进行统计描述(两组间比较选择独立样本 *t* 检验;多组间使用单因素方差分析,其中多组比较的事后检验,符合方差齐性检验的数据选择 *LDS* 检验,不符合方差齐性检验的数据选择 *Games-Howell* 检验);若不符合正态分布,采用非参数秩和检验进行统计分析(两组比较选择 *Mann-Whitney U* 检验,多组比较选择 *Kruskal-Wallis test* 检验)。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

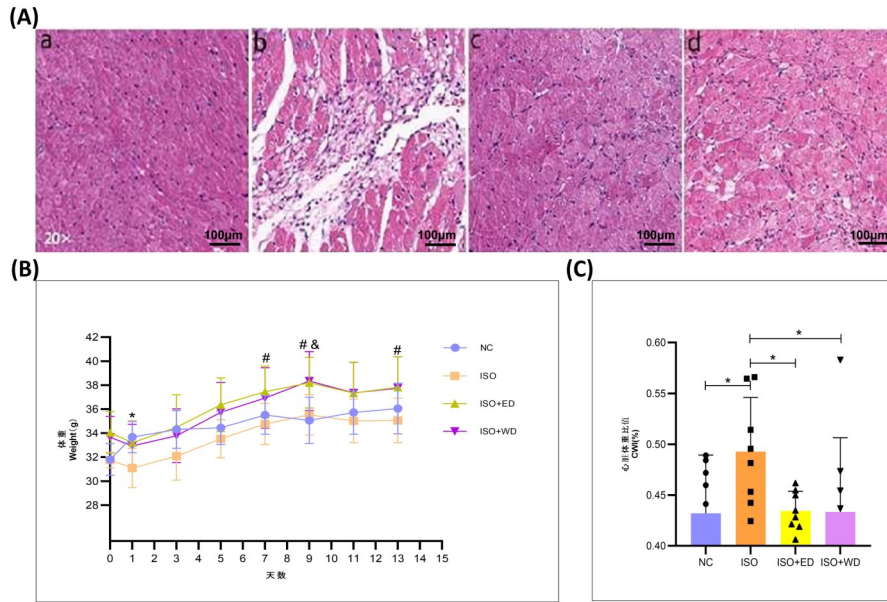
2 结果

2.1 炙甘草汤对 ISO 诱导的心肌组织病理学改变的改善作用 NC 组心肌纤维排列整齐、结构清晰。ISO 组心脏组织 HE 染色切片显示出明显的炎症细胞浸润、心肌纤维增厚、心肌坏死及结构紊乱,提示成功建立心肌损伤模型。ED 组与 WD 组均可见轻微炎症细胞浸润,心肌结构紊乱程度较 ISO 组有所改善,但两组间改善程度差异不明显。见图 1A。

2.2 炙甘草汤对 MF 小鼠体质量和心脏体质量指数的影响 图 1B 显示,ISO 注射后第 1 d 小鼠体质量显著下降($P<0.05$);除第 9 d 外,ISO 组体质量全程均为最低。ED 组体质量在第 9 d 显著高于 ISO 组($P<0.05$),WD 组总体的体质量亦高于 ISO 组。图 1C 显示,ISO 组 CWI 显著升高,而中药灌胃后,ED 组与 WD 组的 CWI 均显著降低($P<0.05$)。

2.3 炙甘草汤对 MF 小鼠心功能的影响 与 NC 组相比,ISO 造模后小鼠心脏功能呈现损伤趋势。中药干预后,ED 组与 WD 组小鼠 EF 和 FS 均未见明显改善($P>0.05$)。见图 2A、图 2B。

2.4 炙甘草汤对 MF 小鼠胶原合成的抑制作用 图 2C 显示,ISO 组的 cTnI 水平较 NC 组明显降低($P<0.05$),ED 组和 WD 组与 ISO 组相比无显著差异($P>0.05$)。图 2D 显示,ISO 组 P III NP 水平较 NC 组显著升



(A)各组小鼠心肌组织HE染色(从左到右依次为NC组、ISO组、ED组、WD组);(B)各组小鼠体质量变化趋势(NC组与ISO组比较,^{*} $P<0.05$; ED组与ISO组比较,[#] $P<0.05$;WD组与ISO组比较,[&] $P<0.05$);(C)各组小鼠心脏体质量指数(组间比较,^{*} $P<0.05$)

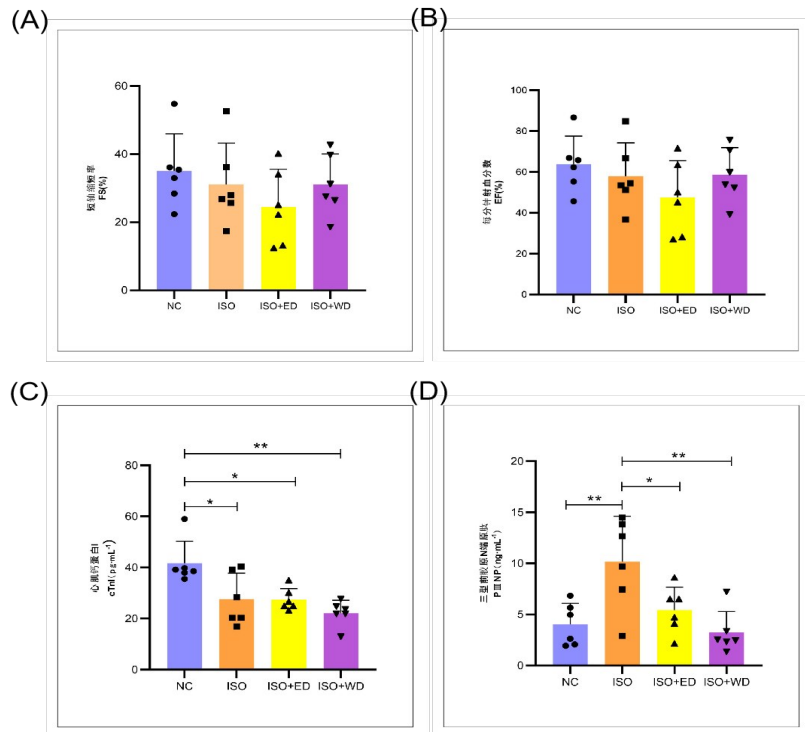
图1 各组小鼠基本情况

高($P<0.05$),而ED组和WD组的PⅢNP水平均较ISO组显著降低($P<0.05$),但ED组和WD组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.5 炙甘草汤对MF小鼠心肌代谢组学的影响

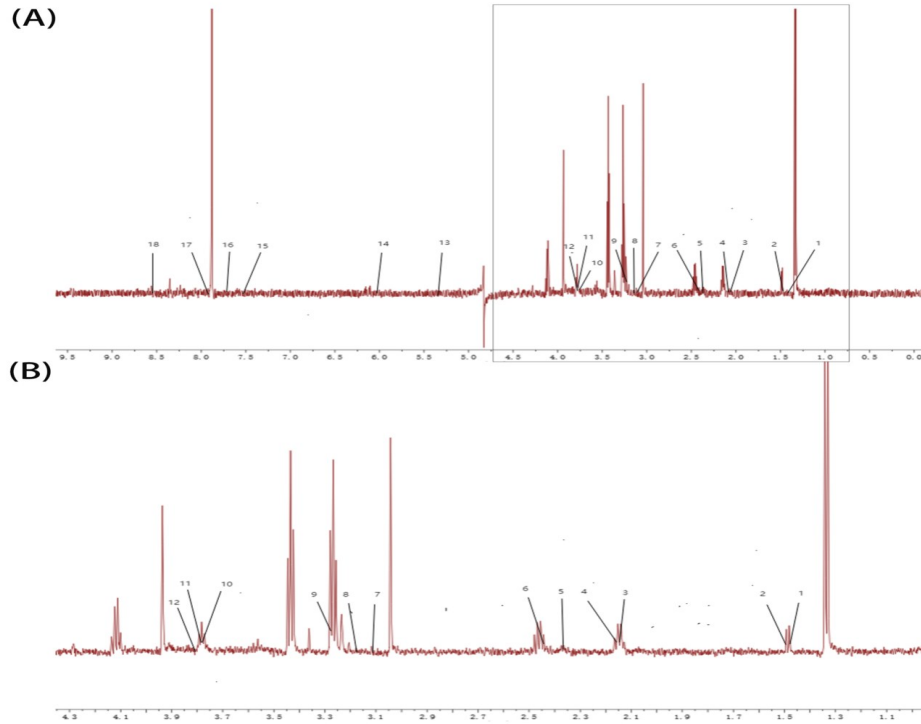
2.5.1 小鼠心肌组织的¹H NMR谱图分析 本研究

基于氢谱核磁共振技术获得心肌组织典型¹H-NMR谱图,如图3所示。谱图中主要代谢物是根据人类代谢组学数据库(HMDB:<http://www.hmdb.ca>)及本课题组前期积累的数据库所确定的,共鉴定出18种差异表达的内源性代谢产物。



(A)各组小鼠FS水平;(B)各组小鼠EF水平;(C)各组小鼠cTnI水平;(D)各组小鼠PⅢNP水平;组间比较,^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.005$

图2 各组小鼠心功能及纤维化指标



1. 丙氨酸;2. 丁酸盐;3. 甲硫氨酸;4. 谷胱甘肽;5. 丙酮酸盐;6. α -酮戊二酸盐;7. 苯丙氨酸;8. 3-甲基组氨酸;9. 牛磺酸;10. 谷氨酰胺;11. 甘油;12. 胍基乙酸盐;13. 糖原;14. 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸;15. 烟酰胺;16. 色氨酸;17. 尿苷二磷酸葡萄糖;18. 单磷酸腺苷

图3 典型的小鼠心肌组织代谢氢谱图

2.5.2 组间代谢轮廓差异分析 OPLS-DA 模型分析显示:(1)ISO组与NC组代谢轮廓呈现显著分离(见图4A),表明心肌损伤可改变小鼠心肌代谢轮廓;(2)ISO组与治疗组(ED组、WD组)代谢轮廓同样存在明

显分离(见图4B、图4C),提示炙甘草汤干预可调节MF小鼠的异常代谢状态;(3)ED组和WD组代谢轮廓显著分离(见图4D),表明不同煎煮法制备的炙甘草汤对MF代谢轮廓的影响存在差异性。

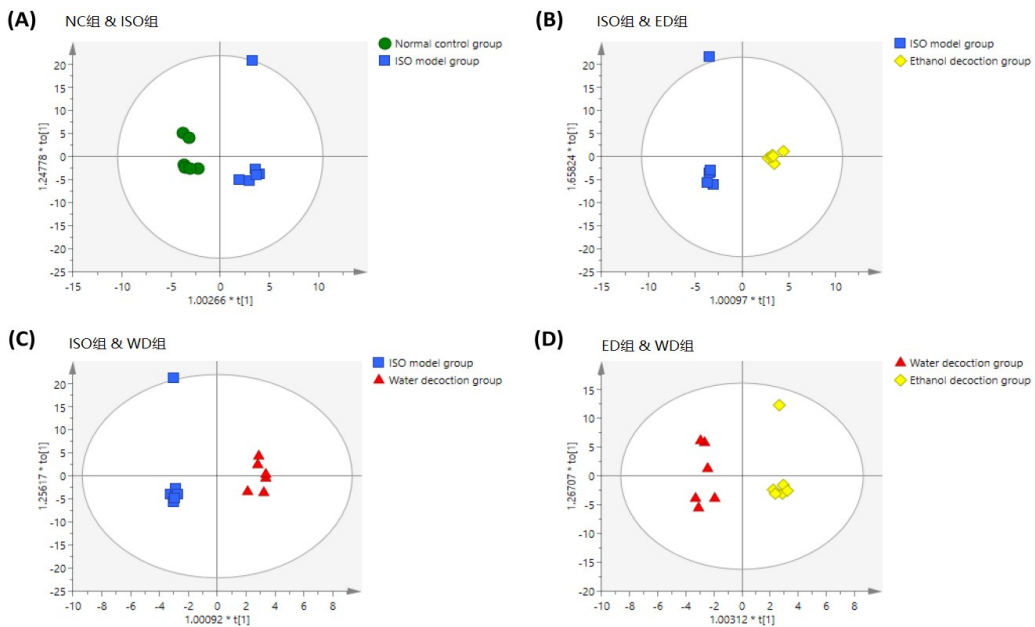


图4 各组小鼠代谢轮廓对比OPLS-DA图

2.5.3 差异代谢物筛选 基于OPLS-DA模型(设定参数 $P < 0.05$ 、VIP > 1)筛选得到各组间差异代谢物,结果见图5。具体包括:(1)NC组与ISO组间差异代谢物为甲硫氨酸、谷胱甘肽、谷氨酰胺、甘油、肌基乙酸盐和单磷酸腺苷;(2)ISO组与ED组间差异代谢物为苯丙氨酸、3-甲基组氨酸、牛磺酸和甘油;(3)ISO组与WD组间差异代谢物为甲硫氨酸、谷胱甘肽、 α -酮戊二酸盐、谷氨酰胺、甘油、肌基乙酸盐和单磷酸腺苷;(4)ED组与WD组间差异代谢物主要为丁酸盐、甲硫氨酸、丙酮酸盐、甘油和 NAD^+ 。

2.5.4 代谢通路富集分析 基于Impact > 0.01进行代谢通路预测,结果显示:(1)NC组与ISO组间富集到

7条代谢通路,分别为谷胱甘肽代谢、甘油酯代谢、丙氨酸/天冬氨酸/谷氨酸代谢、半胱氨酸/蛋氨酸代谢、嘌呤代谢、精氨酸/脯氨酸代谢和甘氨酸/丝氨酸/苏氨酸代谢;(2)ISO组与ED组间富集到4条代谢通路,包括苯丙氨酸/酪氨酸/色氨酸生物合成、牛磺酸/次牛磺酸代谢、苯丙氨酸代谢和甘油酯代谢;(3)ISO组与WD组间富集到8条代谢通路,分别为谷胱甘肽代谢、甘油酯代谢、丙氨酸/天冬氨酸/谷氨酸代谢、半胱氨酸/蛋氨酸代谢、嘌呤代谢、三羧酸循环(TCA循环)、精氨酸/脯氨酸代谢和甘氨酸/丝氨酸/苏氨酸代谢。见图6。

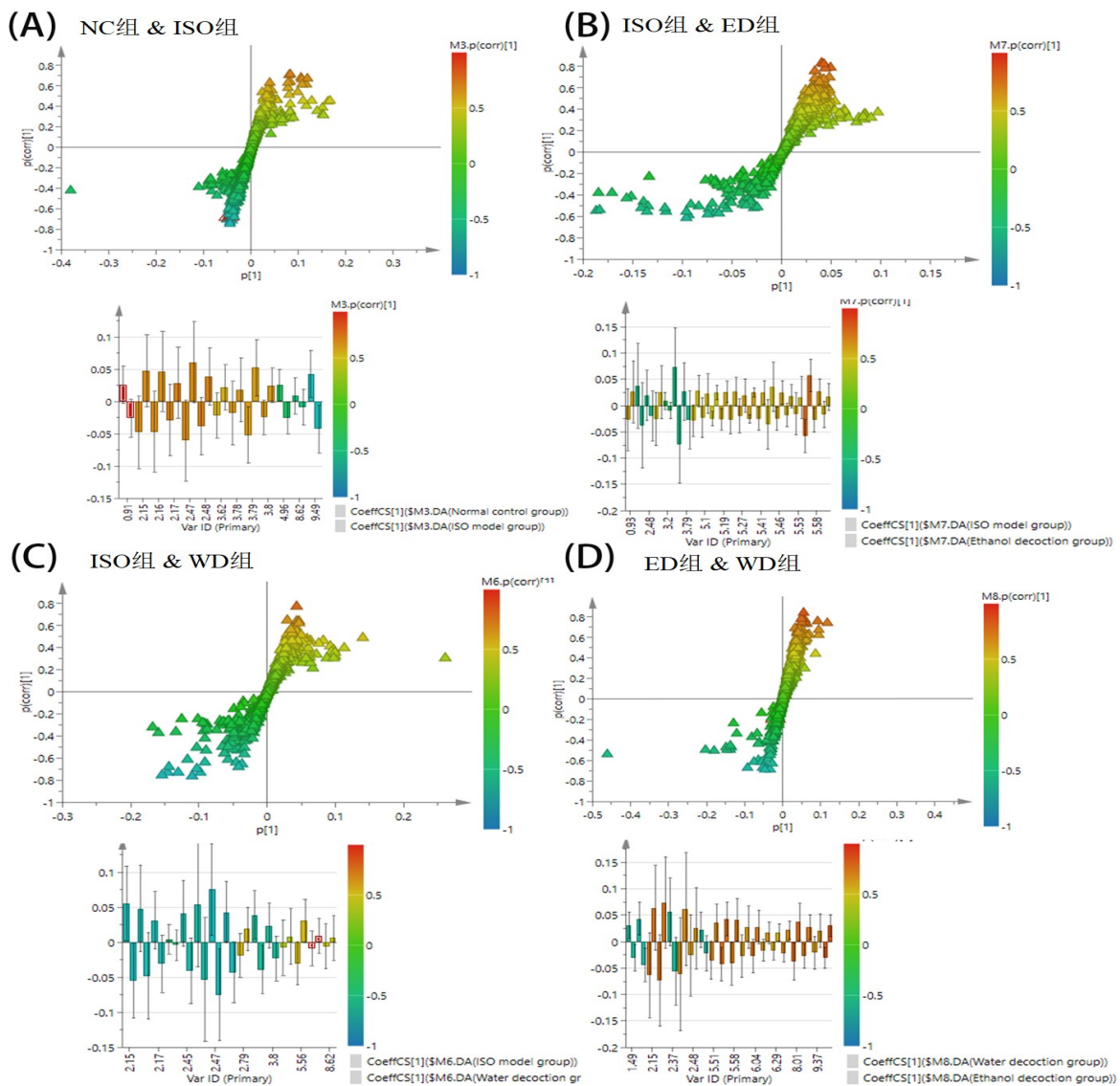
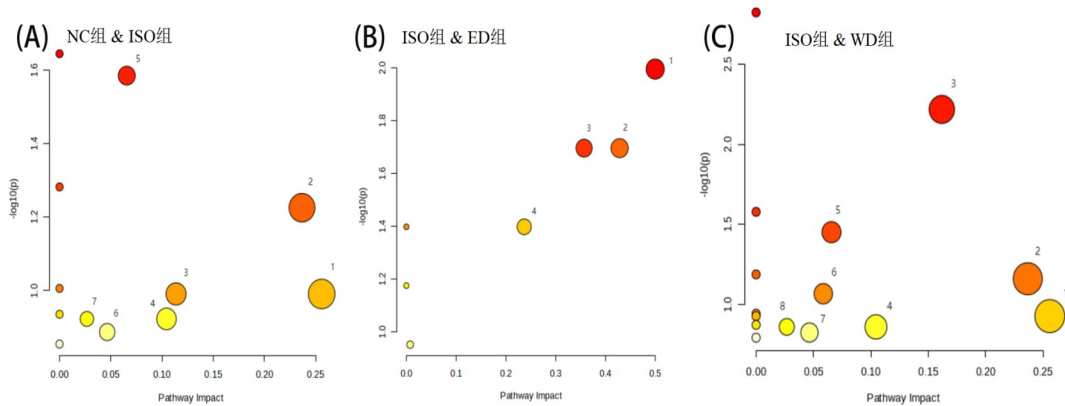


图5 两组间S-plot及差异代谢物图



(A) 1. 谷胱甘肽代谢; 2. 甘油酯代谢; 3. 丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢; 4. 半胱氨酸和蛋氨酸代谢; 5. 嘌呤代谢; 6. 精氨酸和脯氨酸代谢; 7. 甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢; (B) 1. 苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸的生物合成; 2. 牛磺酸和次牛磺酸代谢; 3. 苯丙氨酸代谢; 4. 甘油酯代谢; (C) 1. 谷胱甘肽代谢; 2. 甘油酯代谢; 3. 丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢; 4. 半胱氨酸和蛋氨酸代谢; 5. 嘌呤代谢; 6. 柠檬酸盐循环(TCA循环); 7. 精氨酸和脯氨酸代谢; 8. 甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢

图6 差异物代谢通路图

3 讨论

MF是绝大多数心脏疾病终末期的共同病理特征,也是心脏重构过程中的关键病理生理改变。心肌细胞受损后会激活损伤修复机制,进而促使MF形成。心肌梗死后的修复过程通常经历炎症激活、成纤维细胞增殖活化、瘢痕形成等阶段^[5],最终可能进展为心力衰竭。

多种临床前模型被用于MF研究。大剂量注射ISO可导致心肌缺血缺氧,尤其在心内膜下心肌层表现显著,进而诱发心脏炎症反应和病理性心肌肥大,最终引发MF。本研究中,ISO组小鼠心脏体积增大,CWI显著升高,提示ISO可诱导心肌肥大。组织病理学观察及血清PⅢNP水平显著上升表明,ISO组小鼠心肌间质纤维组织增多,胶原合成增强,心肌纤维增厚。以上结果提示MF模型复制成功。炙甘草汤干预可有效抑制胶原沉积,但对心脏功能指标EF及FS未见显著影响。此外,ED组与WD组cTnI水平与ISO组比较无统计学差异($P>0.05$)。cTnI作为心肌损伤的特异性标志物,通常在心肌受损时释放入血,引起血清cTnI水平升高,但本研究结果与此不符。心肌肌钙蛋白复合物由cTnI、cTnT、cTnC三个亚基组成,其中cTnI和cTnT可与心肌细胞肌节内细丝结合,并与cTnC协同调节钙依赖性肌肉收缩。心脏损伤后,cTnT和cTnI均会释放入循环系统。cTnI在血液中的浓度下降较快,主要因其在血浆中更不稳定,易被降

解为小片段并通过肾脏快速清除。研究表明,血运重建后cTnI常在数小时内达到峰值,随后呈近似对数线性下降,说明其存在明显的峰值和回落期。本研究中cTnI检测时点可能处于其回落期,或与心脏代偿机制有关,而非心肌梗死所致——在梗死状态下,血清cTnI可持续升高^[6]。综上所述,炙甘草汤对心脏疾病,尤其在改善心肌肥大与抑制MF方面具有一定防治作用,但其具体机制尚不明确,可能涉及自噬调节^[7]、基质金属蛋白酶等相关通路^[8]。

本研究进一步观察了心肌组织的代谢变化,通过统计分析共筛选出18种差异代谢物,并富集得到11条相关代谢通路。ED组有4条通路参与改善MF进程。其中,在苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸生物合成代谢通路中,苯丙氨酸在体内主要氧化为酪氨酸,并与酪氨酸共同参与糖脂代谢过程,其异常蓄积与心脏功能障碍密切相关,可能通过氧化应激和炎症反应参与心肌损伤;色氨酸代谢失衡已被证实是急性心力衰竭的诱发因素之一^[9],可能通过炎症和神经内分泌途径影响心肌功能。在牛磺酸代谢通路中,牛磺酸能够通过抗氧化作用减轻ISO诱导的心肌损伤^[10],并可调控成纤维细胞活性及胶原合成,从而抑制MF发展^[11]。在甘油酯代谢方面,脂质成分对维持心肌细胞结构和心脏功能具有重要作用^[12]。WD组则通过8条代谢通路发挥改善MF作用。在丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢通路中,丙氨酸通过糖异生过程参与能量生成,其降解依赖线粒体参与,其代谢异常可能通过能量失

衡与氧化应激促进MF;天冬氨酸、谷氨酸则参与三羧酸循环,与线粒体功能密切相关,在能量代谢中具有重要作用。在嘌呤代谢通路中,其终产物尿酸可导致心血管损伤,表现为心肌损害和胶原沉积^[13]。其余通路中,脯氨酸与心脏纤维化过程中促纤维蛋白的合成相关^[14];苏氨酸与蛋氨酸可转化为羟脯氨酸,影响胶原纤维的成熟过程;丝氨酸亦被报道对心脏功能具有改善作用^[15]。MF的发生机制涉及炎症反应、胶原合成与降解失衡以及氧化应激等多方面^[16],本研究中,ED组与WD组均通过抗炎、抗氧化及抑制胶原合成等途径改善MF,但WD组的作用还进一步与能量代谢及线粒体功能调节密切相关。

本研究以甘草酸铵和人参皂苷R_{g1}为指标成分,参考东汉时期炙甘草汤的煎煮方法,筛选出指标成分含量最高与最低的提取工艺。尽管ED组与WD组在指标成分含量上存在显著差异,但二者在改善心肌病理损伤、降低心脏体质量指数以及抑制胶原合成等关键疗效指标上表现一致。这种“成分差异显著而疗效趋同”的现象,可能源于炙甘草汤作为复方中药的整体作用特点,具体机制可从以下几个方面进行初步探讨。(1)多成分协同与阈值效应:尽管两种煎煮方法导致某些特定成分含量不同,但可能均能使核心活性成分群达到发挥心肌保护作用的最低效用阈值,从而激活相似的生物学效应通路。(2)关键活性成分的共性作用:虽然整体成分谱存在差异,但对MF具有主导治疗作用的关键活性成分在两种煎煮法中均能有效溶出并达到治疗浓度,进而主导了相似的疗效输出,表现为纤维化标志物PⅢNP的显著降低。(3)生物利用度与体内过程差异:体外成分含量的差异可能在体内吸收、分布、代谢和排泄过程中被削弱,最终使靶器官中的活性物质浓度或活性形式更为接近。后续研究将重点鉴定与MF疗效直接相关的核心活性成分,测定其体内暴露量,并深入探讨其具体作用机制,以更精确地阐明煎煮方法差异对疗效影响的具体边界条件。

本研究丰富了中医经典方剂在MF治疗领域的实验依据。结果不仅验证了炙甘草汤对ISO诱导的MF具有抑制作用,还初步揭示了该方对MF模型心肌代谢组学的影响,并提示其有效成分对MF的疗效可能存在阈值效应。后续课题组将围绕炙甘草汤中指标性成分的治疗阈值及其对心肌代谢物的生物功能调控两方面展开深入机制研究,为MF的防治机制研究

和临床应用提供更充分的科学依据。

参考文献

- [1]陈玉良.炙甘草汤治疗心系疾病研究进展[J].光明中医,2024,39(19):4017-4021.
- [2]吴文理,王秋玲,郑东,等.正交试验法优化炙甘草汤煎煮方法[J].中医药通报,2024,23(4):46-50.
- [3]DU XQ, SHI LP, CHEN ZW, et al. Astragaloside IV ameliorates isoprenaline-induced cardiac fibrosis in mice via modulating gut microbiota and fecal metabolites[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 836150.
- [4]王峥,黄慧英,徐庆妍,等.对苯二甲酸二钠内标在定量核磁共振代谢组学中的应用[J].厦门大学学报(自然科学版),2022,61(1):105-111.
- [5]HILGENDORF I, FRANTZ S, FRANGOGIANNIS N G. Repair of the infarcted heart: cellular effectors, molecular mechanisms and therapeutic opportunities[J]. Circ Res, 2024, 134(12): 1718-1751.
- [6]STARNBERG K, FRIDÉN V, MUSLIMOVIC A, et al. A possible mechanism behind faster clearance and higher peak concentrations of cardiac troponin I compared with troponin T in acute myocardial infarction[J]. Clin Chem, 2020, 66(2): 333-341.
- [7]LIU H, ZHOU Z, DENG H, et al. Trim65 attenuates isoproterenol-induced cardiac hypertrophy by promoting autophagy and ameliorating mitochondrial dysfunction via the Jak1/Stat1 signaling pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2023, 949: 175735.
- [8]TAN R, YOU Q, CUI J, et al. Sodium houttuynonate against cardiac fibrosis attenuates isoproterenol-induced heart failure by binding to MMP2 and p38[J]. Phytomedicine, 2023, 109: 154590.
- [9]涂哲禹,苏丰贺,王艺婷,等.急性心力衰竭代谢标志物的研究进展[J].中华医学杂志,2023,103(1):67-70.
- [10]LI W, YANG J, LYU Q, et al. Taurine attenuates isoproterenol-induced H9c2 cardiomyocytes hypertrophy by improving antioxidative ability and inhibiting calpain-1-mediated apoptosis[J]. Mol Cell Biochem, 2020, 469(1-2): 119-132.
- [11]王彩君,宋志会,陈瑞,等.基于代谢组学探讨加参方对慢性心力衰竭模型大鼠的作用及机制[J].天津中医药,2022,39(12):1574-1582.
- [12]TOMCZYK MM, DOLINSKY VW. The cardiac lipidome in models of cardiovascular disease[J]. Metabolites, 2020, 10(6): 254.
- [13]蔡锦豪,杨德光.高尿酸血症与心血管疾病关系研究进展[J].临床医学进展,2024,14(9):308-319.
- [14]WU J, SUBBAIAH KCV, XIE LH, et al. Glutamyl-Prolyl-tRNA synthetase regulates proline-rich pro-fibrotic protein synthesis during cardiac fibrosis[J]. Circ Res, 2020, 127(6): 827-846.
- [15]SHAN S, HOFFMAN J M. Serine metabolism in aging and age-related diseases[J]. Geroscience, 2025, 47(1): 611-630.
- [16]邱羽菲,史嘉翊,宋旭东,等.心肌纤维化的发生机制及治疗研究进展[J].心脏杂志,2021,33(5):553-557.

(收稿日期:2025-06-30)

(本文编辑:蒋艺芬)